

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

---

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-235865

(43)Date of publication of application : 18.09.1990

(51)Int.Cl.

C07D209/76  
B01J 31/02  
B01J 31/02  
C07D209/48  
C07D211/40  
C07D221/20  
C07D277/60  
C07D401/12  
C07D403/12  
C07D417/12  
// C07B 61/00

(21)Application number : 01-056583

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 09.03.1989

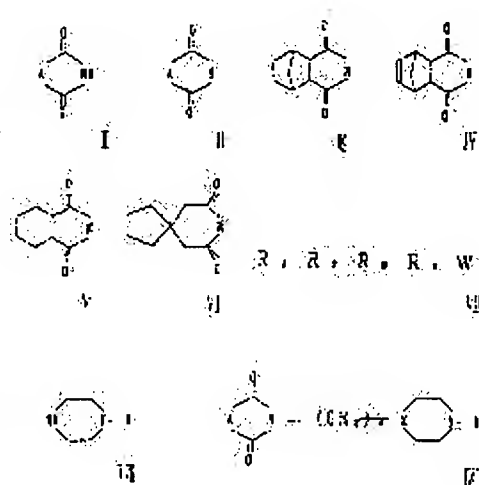
(72)Inventor : SAJI KITARO  
ANTOKU FUJIO  
MUTO MASAYUKI  
ISHIZUMI KIKUO

## (54) PRODUCTION OF CYCLIC IMIDE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject compound useful as a drug in high yield and efficiency by reacting a specific compound with 1-bromo-4-chlorobutane in the presence of a phase-transfer catalyst in a binary phase system comprising water and an organic solvent and reacting the reaction product with a piperazine derivative.

CONSTITUTION: The objective compound of formula IX having antipsychotic or antianxiety action is produced in essentially one step at a yield of as high as • 95% by (1) reacting a compound of formula I (the group of formula II is formula III, formula IV, formula V, formula VI, etc.) with 1-bromo-4-chlorobutane in the presence of a phase-transfer catalyst consisting of a quaternary onium salt of formula Q<sup>+</sup>X<sup>-</sup> [X<sup>-</sup> is OH<sup>-</sup>, bisulfate ion, etc.; Q<sup>+</sup> is group of formula VII (R1-R4 are 1-20C alkyl; W is N or P)] (e.g. tetra-n-butylammonium bisulfate) and a base such as anhydrous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and, as necessary, in the copresence of a reaction accelerator such as KI in a binary phase system consisting of water and an organic solvent such as toluene and (2) reacting the product with a piperazine derivative of formula VIII [R is substituted phenyl, (substituted) pyridinyl, etc.].



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-235865

⑤ Int. Cl.<sup>9</sup>C 07 D 209/76  
B 01 J 31/02

識別記号

庁内整理番号

7375-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)9月18日

7375-4C C 07 D 209/48

Z※

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑭ 発明の名称 環状イミド誘導体の製造方法

⑯ 特 願 平1-56583

⑰ 出 願 平1(1989)3月9日

⑱ 発 明 者 佐 治 幾 太 郎 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑲ 発 明 者 安 徳 富 士 雄 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑲ 発 明 者 武 藤 雅 之 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑲ 発 明 者 石 墨 紀 久 夫 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑳ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号  
最終頁に続く

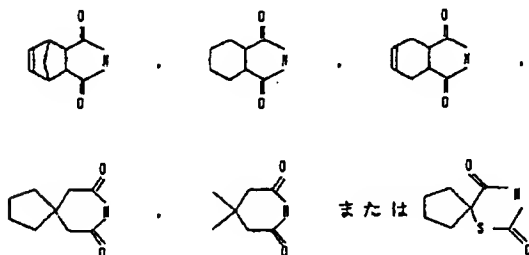
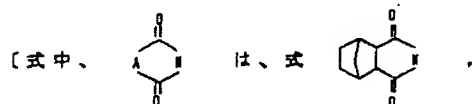
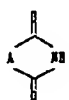
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

環状イミド誘導体の製造方法

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



で示される基を表わす。]

で表わされる化合物を、一般式

Q<sup>+</sup> X<sup>-</sup>

[式中、X<sup>-</sup> はハロゲンイオン、ヒドロキシイオンまたは硫酸水素イオンを表わし、Q<sup>+</sup> は一般式

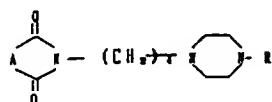
R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> W<sup>+</sup>


(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれぞれ炭素数1から20よりなる直鎖又は分枝状のアルキル基を表わし、Wは窒素原子または、リン原子を表わす。)で示される基を表わす。)で示される4級オニウム塩および塩基の存在下に1-ブロモ-4-クロロブタンと反応させ、さらに一般式



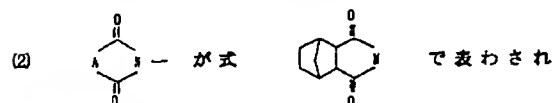
[式中、Rは置換又は無置換のフェニル基、置換又は無置換の2-ピリジル基、置換又は無置換のピリミジル基、置換又は無置換の1,2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基を表わし、前記の置換基は、ハロゲン原子、炭素数1から4のアルコキシ基またはシアノ基を表わす。]

で表わされるピペラジン誘導体を加えて反応させることを特徴とする一般式



〔式中、、Rは前述と同じ意味を表

わす。〕で表わされる環状イミド誘導体またはそれらの酸付加塩の製造方法。



る基であり、Rが2-ピリミジル基である請求項(1)の製造方法。

(3) Q・X<sup>-</sup>が硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムである請求項(1)又は請求項(2)の製造方法。

### 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

基、置換又は無置換の2-ピリミジル基、置換又は無置換の1, 2-ベンゾ-3-イソチアゾリル基を表わし、前記の置換基は、ハロゲン原子、炭素数1から4のアルコキシ基またはシアノ基を表わす。〕

で表わされる本発明目的化合物は抗精神病作用あるいは抗不安作用を有し、医薬として有用であることが知られている。

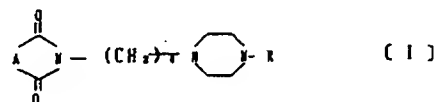
例えば、これら化合物群は特開昭58-126865号、特開昭58-38277号、特開昭58-110576号、特開昭59-148780号、特開昭62-123179号及びJ. Med. Chem., 26, 194 (1983)などに記載されており、その製造方法も各種の合成経路が知られていた。

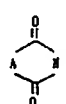
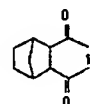
特に、一般式〔II〕で表わされる化合物を用いた本発明目的化合物〔I〕の製造については、以下に示す反応経路による製造方法がより簡便なものであるとされていた(特開昭60-87262号)。

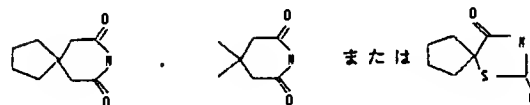
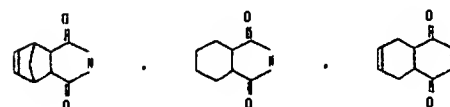
本発明は、環状イミド誘導体またはその酸付加塩の新規な製造方法に関する。

〔従来の技術〕

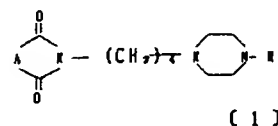
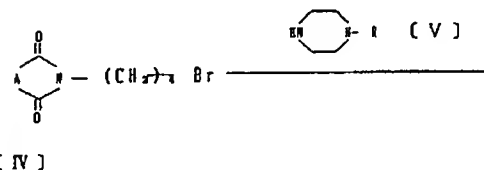
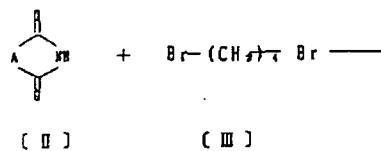
一般式〔I〕



〔式中、 は、式 、



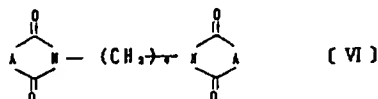
で示される基を表わし、Rは、置換又は無置換のフェニル基、置換又は無置換の2-ピリジル



〔式中、AおよびRは前述と同じ意味を表す。〕  
即ち、一般式〔II〕で表わされるイミド化合物と1, 4ジブロムブタン〔III〕とを縮合させ、一般式〔IV〕で表わされる化合物へ導き、これを単離後、一般式〔IV〕で表わされるアミン誘導体と縮合させることにより、目的とする化合物〔I〕を得る方法である。

〔発明が解決しようとする課題〕

従来の製法においては、例えば前述の化合物〔Ⅱ〕と1、4-ジブロムブタン〔Ⅲ〕との反応において、化合物〔Ⅱ〕に対して化合物〔Ⅲ〕を等モル使用した場合は副成物である2量体〔Ⅵ〕



〔式中、Aは前述と同じ意味を表す。〕  
が、大量に副成した（収率30%以上）。

この副成物の生成を避ける為に、1、4-ジブロムブタン〔Ⅲ〕を化合物〔Ⅱ〕に対して大過剰（5倍モル量以上）用いる必要があった。

しかしながら、1、4-ジブロムブタン〔Ⅲ〕の大過剰量の使用は、生成物〔Ⅳ〕の単離を難しくしていた。即ち、1、4-ジブロムブタン〔Ⅲ〕は、高沸点（b.p. 63-65℃/6 mm Hg）である為、大過剰に使用すると、化合物〔Ⅲ〕の留去には高温での減圧蒸留が必要であり、生

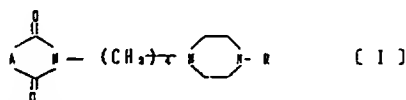
一般式〔Ⅶ〕



〔式中、 $R_1, R_2, R_3$  および  $R_4$  はそれぞれ、炭素数が1から20よりなる直鎖又は分枝状のアルキル基を表わし、Wは窒素原子またはリン原子を表す。〕で示される基を表わす。〕で表わされる4級オニウム塩および塩基の存在下に、2相系の反応溶媒中で1-ブロム-4-クロロブタンと反応させ、生成物を単離することなし、同じ反応系内に、一般式〔Ⅴ〕



〔式中、Rは前述と同じ意味を表わす。〕  
で表わされる化合物を加えて、反応させることを特徴とする  
一般式〔Ⅰ〕



〔式中、AおよびRは前述と同じ意味を表わす。〕  
で表わされる環状イミド誘導体またはそれらの

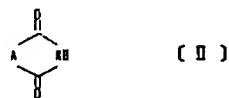
成物〔Ⅳ〕の単離精製が問題となっていた。

〔課題を解決するための手段〕

上記の課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、相間移動触媒存在下に水-有機溶媒の二相系で反応を行い、化合物〔Ⅲ〕の代わりに、1-ブromo-4-クロロブタンを用いることにより、収率よく、効率的に目的物を製造する新規な合成法を見出し、本発明を完成するに至った。

さらに詳しく説明すると、本発明は一般式

〔Ⅱ〕



〔式中、Aは前述と同じ意味を表す。〕で表わされる化合物を、相間移動触媒として一般式〔Ⅶ〕



〔式中、 $X^-$  はハロゲンイオン、ヒドロキシイオンまたは硫酸水素イオンを表わし、 $Q^+$  は

酸付加塩の製造方法に関するものである。

本発明の方法によれば、化合物〔Ⅱ〕に対して、等モル量あるいは、やや過剰量の1-ブromo-4-クロロブタンを使用するだけで、問題となる二量体〔Ⅵ〕の副生を5%以下に抑制でき、目的物である環状イミド誘導体〔Ⅰ〕を95%以上の高収率で得ることができる。

すなわち、前記一般式〔Ⅳ〕の単離精製操作は、全く不要となり、引き続き同一反応系内に、単に一般式〔Ⅴ〕の化合物を加えて加熱するだけで反応が進行し、目的とする一般式〔Ⅰ〕の環状イミド誘導体が高収率で生成する。このように本発明方法は、実質的に一段階で一般式〔Ⅱ〕の化合物から最終目的化合物である〔Ⅰ〕の環状イミド誘導体を合成できる、新規かつ有用な製造方法である。

本発明方法において、用いられる反応溶媒としては、水と共に、疎水性有機溶媒が用いられる。疎水性有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系

溶媒、例えば、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン等の脂肪族炭化水素系溶媒等がけられ、これらの混合溶媒を用いることもできる。好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒を挙げることができる。

相関移動触媒としては、例えば、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、塩化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、水酸化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム等の4級アンモニウム塩、臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム等の4級ホスホニウム塩が挙げられるが、特に好ましいものとしては硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム等が挙げられる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等のアルカリ金属塩、例えば水酸化カルシウム、等のアルカリ土類金属塩を挙げることが

できる。好ましいものとしては、例えば、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、重炭酸塩を挙げることができる。

反応は、一般的には反応温度を上昇又は降下させることにより、反応を促進又は抑制させることができるが、反応温度としては、室温ないしは、溶媒の沸点で実施することが好ましい。

さらに、本発明方法においては、塩基に加えて、反応助剤として例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のアルカリ金属のヨウ素酸塩を用いてもよい。

反応後、反応液の有機層を分液し、溶媒を除去することにより、目的とする環状イミド誘導体〔1〕を通常の有機化学的手法により、高い収率で単離することができる。

さらに環状イミド誘導体〔1〕は、所望に応じて、各種の無機酸又は有機酸、例えば、塩酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等と酸付加塩を形成することができる。

次に実施例をあげて、本発明を詳細に説明するが、本発明はこの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例

水117 kg、トルエン29.3 kgにビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプタン-2, 3-ジエキソ-カルボキシイミド19.5 kg、無水炭酸カリウム24.48 kg、硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム4.01 kg、1-ブロモ-4-クロロブタン26.31 kgを加え、60~70℃を保ちながら、2時間攪拌した。反応液を冷却し、1-(2-ピリミジル)ピペラジン27.14 kg、ヨウ化カリウム19.6 kg、無水炭酸カリウム8.16 kgを加え、加熱還流下、5時間攪拌した。反応液にトルエン136.5 kgを注入し、70℃で分液し、有機相をpH 6.75のリン酸緩衝液117 kgで3回、水117 kgで1回洗浄した。無水硫酸マグネシウム9.75 kg、活性炭0.8 kgを加え、30分間攪拌後、濾過し、トルエン32.5 kgで洗浄した。得られたトルエン溶液を、

クエン酸一水和物25.04 kg、イソプロピルアルコール163.13 kgよりなる溶液に滴下し、生成した結晶を濾取、乾燥したところ61.4 kgのヘキサヒドロ-2-(4-(4-(2-ピリミジル)-1-ピペラジニル)ブチル)-4, 7-メタノ-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオン(クエン酸塩)を得た。収率90.5% 融点174-175℃

#### 実施例2

水110 kg、トルエン27.2 kgにシクロヘキサン-1, 2-ジエキソカルボキシイミド16.9 kg、無水炭酸カリウム22.9 kg、硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム3.8 kg、1-ブロモ-4-クロロブタン20.9 kgを加え、60-65℃を保ちながら、2時間攪拌した。反応液を冷却し、3-(1-ピペラジニル)-1, 2-ベンズイソチアゾール25.4 kgヨウ化カリウム18.3 kg、無水炭酸カリウム7.6 kgを加え加熱還流下5時間攪拌した。反応液にトルエン102 kgを注入し、70-80℃で分液し、水110

kgで2回洗浄を行った。トルエン層へ無水硫酸マグネシウム3.2 kgを加え、40分間攪拌後、濾過し、トルエン25 kgで洗浄した。得られたトルエン溶液を減圧下、濃縮を行い、残渣へイソプロピルアルコール283 kgを加え60℃まで加熱し、冷却後、生成した結晶を濾取した。イソプロピルアルコール47 kgで洗浄後、得られた結晶を乾燥し、シス-2-[4-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]ブチル]ヘキサヒドロ-1H-イソインドール-1,3(2H)ジオン35.4 kgを得た。収率75.3%、融点53-56℃

代理人 弁理士 細田 芳徳

第1頁の続き

| ⑤Int. Cl. <sup>5</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号  |
|------------------------|-------|---------|
| B 01 J 31/02           | 1 0 2 |         |
| C 07 D 209/48          |       |         |
| 211/40                 |       | 7180-4C |
| 221/20                 |       | 8413-4C |
| 277/60                 |       | 7431-4C |
| 401/12                 |       | 6742-4C |
| 403/12                 |       | 6742-4C |
| 417/12                 |       | 6742-4C |
| // C 07 B 61/00        | 3 0 0 |         |